INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentkiassifikation 6:

C07D 271/06, 413/04, A61K 31/41, 31/435

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 97/44333

A1

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

27. November 1997 (27.11.97)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/02555

(22) Internationales Anmeldedatum:

20. Mai 1997 (20.05.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 20 041.5

17. Mai 1996 (17.05.96)

DE | Verö

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14, D-64342 Seeheim (DE). GANTE, Joachim [DE/DE]; Stormstrasse 4, D-64291 Darmstadt (DE). WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, D-64291 Darmstadt (DE). BERNOTAT-DANIELOWSKI, Sabine [DE/DE]; Liebigstrasse 5, D-61231 Bad Nauheim (DE). MELZER, Guido [DE/DE]; Mörikestrasse 6, D-65719 Hofheim (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

- (54) Title: 1,2,4-OXADIAZOLES AS ADHESION-RECEPTOR ANTAGONISTS
- (54) Bezeichnung: 1,2,4-OXADIAZOLE AS ADHÄSIONSREZEPTOR-ANTAGONISTEN

$$V-(CH)_{q}-(CH)_{p}-(CH)_{n}-W-R^{3}$$
 $R^{1}-U-(CH_{2})_{m}-(CH)_{n'}$
 $NHR^{2'}$
 (I)

(57) Abstract

The invention concerns novel compounds of formula (I), in which R¹, R², R², R³, U, V, W, X, Y, Ar, m, n, n', p and q have the meanings given in claim 1, and their salts. These compounds and their salts inhibit the bonding of fibrinogen to the corresponding receptor and can be used in the treatment of thrombosis, osteoporosis, tumour diseases, apoplexy, cardiac infarction, ischaemia, inflammations, arteriosclerosis and osteolytic diseases.

(57) Zusammenfassung

Neue Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R², R², R³, U, V, W, X, Y, Ar, m, n, n', p und q die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren Salze, hemmen die Bindung von Fibrinogen an den entsprechenden Rezeptor und können zur Behandlung von Thrombosen, Osteoporosen, Tumorerkrankungen, Apoplexie, Herzinfarkt, Ischämien, Entzundungen, Arteriosklerose un osteolytischen Erkrankungen eingesetzt werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	St	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Osterreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Turkci
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
ВЈ	Benin	1E	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten vo
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
СН	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

1,2,4-OXADIAZOLE AS ADHÄSIONSREZEPTOR-ANTAGONISTEN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

worin

10

NH₂, -C(=NH)-NH₂, H₂N-C(=NH)-NH-, einen einfach durch
-C(=NH)-NH₂ substituierten Phenylrest, einen unsubstituierten
oder einfach durch NH₂ substituierten Pyrimidinyl-, Tetrahydropyrimidinyl-, Pyridyl- oder Tetrahydropyridylrest,
einen unsubstituierten oder einfach durch Pyridyl substituierten
Piperazinyl- oder Piperidinylrest,
wobei NH, NH₂, -C(=NH)-NH₂ und H₂N-C(=NH)-NH- auch

wobei NH, NH₂, -C(=NH)-NH₂ und H₂N-C(=NH)-NH- auch einfach durch A-CO, Ar-alk-CO, A-O-CO, Ar-alk-O-CO oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein können,

jeweils unabhängig voneinander H, A-CO, A-O-CO, A-sulfonyl, einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, A-O, A-O-CO, CONH₂, NH₂ oder NO₂ substituierten Benzoyl-, Heteroaroyl- oder Phenylsulfonylrest,

R³ OH, A-O, NH-COOR⁴, einen Aminosäurerest ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Ala, β-Ala, 3-Amino-3-alkylpropionsäure, 3-Amino-3-alkinylpropionsäure, 3-Amino-3-phenylpropionsäure, Aminomalonsäure, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Sar, Ser, Thr, Trp, Taurin, Tyr, Val,

bedeuten,

wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert sein können, und die Aminosäurereste über die Aminogruppe mit dem Rest W verknüpft sind,

		don't toot vv voithapit onia,
5	R⁴	A oder Ar-alk,
	U	eine Bindung oder O,
10	V	eine Bindung, O, CONH oder S(O)k,
.0	W	CO oder falls V eine Bindung und n, p und q Null bedeuten, auch SO ₂ ,
15	X, Y	jeweils unabhängig voneinander N oder O, wobei X ≠ Y,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, A-O, A-O-CO, CONH ₂ , NH ₂ oder NO ₂ substituiertes Phenyl,
20	Hal	F, CI, Br oder I,
	Α	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
25	alk	alkylen mit 1-6 C-Atomen,
	m	0, 1, 2, 3 oder 4,
	n, n', q	jeweils unabhängig voneinander 0 oder 1,
30	k, p	jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2

wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen eingeschlossen sind,

- 3-

PCT/EP97/02555

sowie ihre Salze.

WO 97/44333

Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A1-0 381 033 bekannt.

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der αν-Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Fall der Integrine
 ανβ3 und ανβ5. Ganz besonders wirksam sind die Verbindungen als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten für den Vitronectin-Rezeptor ανβ3.
 Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die

von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 11008-11013 und 12267-

12271 (1990) beschrieben wird.

20

B. Felding-Habermann und D.A. Cheresh beschreiben in Curr. Opin. Cell. Biol. $\underline{5}$, 864 (1993) die Bedeutungen der Integrine als Adhäsionsrezeptoren für die unterschiedlichsten Phänomene und Krankheitsbilder, speziell in Bezug auf den Vitronectinrezeptor $\alpha_V\beta_3$.

25

Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 264, 569-71 (1994) beschrieben.

30

35

Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 79, 1157-64 (1994) beschrieben.

-4-

Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen die Anheftung von lebenden Zellen auf den entsprechenden Matrixproteinen verhindern und dementsprechend auch die Anheftung von Tumorzellen an Matrixproteine verhindern, kann in einem Zelladhäsionstest analog der Methode von F. Mitjans et al., J. Cell Science 108, 2825-2838 (1995), durchgeführt werden.

P.C. Brooks et al. beschreiben in J. Clin. Invest. <u>96</u>, 1815-1822 (1995) $\alpha_V \beta_3$ -Antagonisten zur Krebsbekämpfung und zur Behandlung tumorinduzierter angiogener Krankheiten.

5

10

15

20

25

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittelwirkstoffe insbesondere zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Osteoporosen, osteolytischen Erkrankungen sowie zur Unterdrückung der Angiogenese im pathologischen Umfeld des Organismus eingesetzt werden.

Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein Ilb/Illa) blockieren, verhindern als GPIIb/Illa-Antagonisten die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.

Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrinogenrezeptoren auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, können die GPIIa/IIIb-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

Verbindungen der Formel I hemmen neben der Bindung von Fibrinogen,
Fibronectin und des Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der
Blutplättchen auch die Bindung weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitro-

-5-

nectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberflache verschiedener Zelltypen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose eingesetzt werden.

5

10

35

Die Eigenschaften der Verbindungen können auch nach Methoden nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 462 960 beschrieben sind. Die Hemmung der Fibrinogenbindung an den Fibrinogenrezeptor kann nach der Methode nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 381 033 angegeben ist. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 4832, 927-929, 1962) nachweisen.

Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als Integrin-Inhibitoren.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der
Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, zur Prophylaxe und/oder
Therapie von Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen
Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie
z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer
Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose,
rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer
Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem
Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung der Heilungsprozesse.

Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden. Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das

von P.Valentin-Weigund et al., in Infection and Immunity, 2851-2855 (1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

- Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet,
 - (a) daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder,

(b) daß man eine Verbindung der Formel II

15

10

20

worin R¹, U, R², m und n' die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L CI, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bzw. leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet,

25

mit einer Verbindung der Formel III

30

$$H_2N$$
 $V-(CH)_q-(CH_2)_p-(CH)_n-W-R^3$
 $HO-N$
 Ar
 NHR^2

worin V, W, R², R³, Ar, n, p und q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

35

umsetzt, oder

(c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin n' Null bedeutet, eine Verbindung der Formel IV

10 worin

n' 0, und

R¹, R³, U, V, W, X, Y, Ar, m, n, p und q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15 mit einer Verbindung der Formel V

 R^2 -L \vee

worin L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bzw. leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet,

umsetzt, oder

(d) daß man eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidinierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,

oder,

(e) daß man einen Rest R³ in einen anderen Rest R³ umwandelt, indem man einen Ester der Formel I verseift, oder eine Carbonsäure der Formel I verestert,

oder,

35
(f) daß man eine Methylsulfinimidoylgruppe in eine Amidin-Gruppe überführt,

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Für alle Reste oder Parameter, die mehrfach auftreten, wie z. B. n oder R², gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Verbindungen der Formel I, die ein oder mehr Chiralitätszentren besitzen, können in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z.B. R- und S-Formen) und deren Gemische (z.B. die RS-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Aminosäureresten stehen für die Reste folgender Aminosäuren:

15

10

	Ala	Alanin
	Asn	Asparagin
	Asp	Asparaginsäure
	Arg	Arginin
20	Cys	Cystein
	Gln	Glutamin
	Glu	Glutaminsäure
	Gly	Glycin
	lle	Isoleucin
25	Leu	Leucin
	Lys	Lysin
	Met	Methionin
	Phe	Phenylalanin
	Pro	Prolin
30	Sar	Sarkosin
•	Ser	Serin
	Thr	Threonin
	Trp	Tryptophan
	Tyr	Tyrosin
35	Val	Valin.

-9-

Ferner bedeuten nachstehend:

	BOC	tertButoxycarbonyl
	CBZ	Benzyloxycarbonyl
5	DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
	DMF	Dimethylformamid
	Et	Ethyl
	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
10	Me	Methyl
	MBHA	4-Methyl-benzhydrylamin
	Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
	OBut	tertButylester
	OMe	Methylester
15	OEt	Ethylester
	POA	Phenoxyacetyl
	TFA	Trifluoressigsäure
	Trt	Trityl (Triphenylmethyl).
		Ţ Ţ

Sofern die vorstehend genannten Aminosäuren in mehreren enantiomeren Formen auftreten können, so sind vor- und nachstehend, z. B. als Bestandteil der Verbindungen der Formel I, alle diese Formen und auch ihre Gemische (z. B. die DL-Formen) eingeschlossen. Ferner können die Aminosäuren, z. B. als Bestandteil von Verbindungen der Formel I, mit entsprechenden an sich bekannten Schutzgruppen versehen sein.

In den vorstehenden Formeln hat Alkyl 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Alkyl bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

30

-10-

WO 97/44333 PCT/EP97/02555

Ferner bedeutet Alkyl Cyclobutyl, Methylencyclobutyl, Cyclopentyl, Methylencyclopentyl, Cyclohexyl oder Methylencyclohexyl, Methylencyclopropyl, Cyclopropyl.

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, ferner auch Butylen, Pentylen oder Hexylen.

Alkinyl bedeutet vorzugsweise Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl oder Hexinyl.

Alkanoyl bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl, Heptanoyl, Octanoyl, ferner Nonanoyl oder Decanoyl.

10

15 Ar ist Phenyl, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p- Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Methoxy-20 phenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-25 methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 30 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl.

Aralkanoyl bedeutet vorzugsweise Benzoyl, unsubstituiertes, vorzugsweise
- wie angegeben - monosubstituiertes Phenylacetyl, im einzelnen
bevorzugt Phenylacetyl, o-, m- oder p-Methoxyphenylacetyl, o-, m- oder pEthoxyphenylacetyl, o-, m- oder p-Fluorphenylacetyl, o-, m- oder p-

WO 97/44333

5

10

15

20

25

-11-

PCT/EP97/02555

Bromphenylacetyl, o-, m- oder p- Chlorphenylacetyl, o-, m- oder p-Methylphenylacetyl, o-, m- oder p-Ethylphenylacetyl, o-, m- oder p-Aminophenylacetyl, o-, m- oder p-Nitrophenylacetyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenylacetyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenylacetyl, weiter bevorzugt 3-Phenylpropionyl, 4-Phenylbutyryl, 5-Phenylpentanoyl oder 6-Phenylhexanoyl.

Alkoxycarbonyl bedeutet vorzugsweise Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Pentyloxycarbonyl, femer auch Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl oder Hexyloxycarbonyl.

Alkylsulfonyl bedeutet vorzugsweise Methylsulfonyl, weiterhin Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, sek.-Butylsulfonyl oder tert.-Butylsulfonyl, ferner auch Pentylsulfonyl oder 1-, 2- oder 3-Methylbutylsulfonyl.

Heteroaroyl ist vorzugsweise Furan-2- oder 3-carbonyl, Thiophen-2-oder 3-carbonyl, Pyrrol-1-, 2- oder 3-carbonyl, Imidazol-1-, 2-, 4- oder 5-carbonyl, Pyrazol-1-, 3-, 4- oder 5-carbonyl, Oxazol-2-, 4- oder 5-carbonyl, Isoxazol-3-, 4- oder 5-carbonyl, Thiazol-2-, 4- oder 5-carbonyl, Isothiazol-3-, 4- oder 5-carbonyl, Pyridin-2-, 3- oder 4-carbonyl, Pyrimidin-2-, 4-, 5- oder 6-carbonyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-carbonyl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-carbonyl, Tetrazol-1- oder 5-carbonyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-carbonyl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-carbonyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-carbonyl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-carbonyl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-carbonyl, Pyridazin-3- oder 4-carbonyl, Pyrazin-carbonyl, Benzofuran-2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-carbonyl, Indol-1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-carbonyl, Oder Chinolinyl-2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-carbonyl.

30

35

R¹ bedeutet vorzugsweise NH₂, -C(=NH)-NH₂, H₂N-C(=NH)-NH₋, 4-Piperazinyl, 4-(4-Pyridyl)-piperazin-1-yl, weiter bevorzugt einen durch -C(=NH)-NH₂ para-substituierten Phenylrest, 5-Pyrimidinyl oder 2-Amino-5-pyrimidinyl, 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidinyl oder 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydropyridin-4- oder 5-yl, 3- oder 4-

-12-

Piperidinyl oder 1-(4-Pyridyl)-piperidin-3- oder 4-yl, ferner 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder 2-Amino-4- oder 5-pyridyl.

R² ist vorzugsweise H, Alkanoyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, 5 unsubstituiertes Benzoyl, Heteroaroyl oder Alkylsulphonyl, vorzugsweise wie angegeben - monosubstituiertes Benzoyl, im einzelnen bevorzugt Benzoyl, o-, m- oder p-Methylbenzoyl, o-, m- oder p-Ethylbenzoyl, o-, moder p-Propylbenzoyl, o-, m- oder p- Isopropylbenzoyl, o-, m- oder p-tert.-Butylbenzoyl, o-, m- oder p-Aminobenzoyl, o-, m- oder p-Aminocarbonyl-10 benzoyl, o-, m- oder p-Nitrobenzoyl, o-, m- oder p-Methoxybenzoyl, o-, moder p-Ethoxybenzoyl, o-, m- oder p-Fluorbenzoyl, o-, m- oder p-Brombenzoyl, o-, m- oder p- Chlorbenzoyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylbenzoyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylbenzoyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorbenzoyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-15 Dichlorbenzoyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibrombenzoyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorbenzoyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 20 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-brombenzoyl, 2,5oder 3,4-Dimethoxybenzoyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Phenylsulfonyl oder p-Tolylsulfonyl.

Die in der Bedeutung für R^3 genannten Aminosäuren und Aminosäurerste können auch derivatisiert sein, wobei die N-Methyl-, N-Ethyl-, N-Propyl-, N-Benzyl-, N-Phenethyl- oder C_{α} -Methylderivate bevorzugt sind.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet R³ Hydroxy, Alkoxy, Ala, β-Ala, 3-Amino-3-alkylpropionsäure, 3-Amino-3-alkinylpropionsäure, 3-Amino-3-phenylpropionsäure, Asn, Asp, Gly, Pro, Sar, Ser, N-Benzylglycin, N-Phenethylglycin, N-Benzyl-β-alanin, N-Phenethyl-β-alanin, Aminomalonsäure, sowie die Alkylester, insbesondere die Methyl- oder Ethylester der vorstehenden Aminosäuren bzw. Aminosäurederivate.

10

15

35

Alkoxy bedeutet vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy oder tert.-Butoxy.

Weiter bevorzugt sind die Propyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Neopentyl- oder Benzylester der Carboxygruppen.

Ferner sind bevorzugt die Derivate von Asp und Glu, insbesondere die Methyl-, Ethyl, Propyl, Butyl, tert.-Butyl, Neopentyl- oder Benzylester der Seitenketten-carboxygruppen, ferner auch Derivate von Arg, das an der -NH-C(=NH)-NH₂ -Gruppe mit einem Acetyl-, Benzoyl-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylrest substituiert sein kann.

Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluyl, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-lodethoxycarbonyl, CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder Benzyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Ist in den Verbindungen der Formel I der Parameter n', n oder q gleich Null, so fehlt auch der Rest NHR², NHR² bzw. q.

Die Bedeutung von X ist immer ungleich der von Y.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten
Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.
Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden
Teilformeln la bis Ig ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen
und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in la
$$R^1$$

$$NH_2$$

$$U \quad \text{eine Bindung,}$$

$$m, n, n', p \, \text{und } q \quad 0,$$

5		X Y V W	O, N, eine Bindung und CO bedeuten;
	in Ib	R ¹	NH NH ₂
10		U m, n und n' X	eine Bindung, 0, O,
		Y V	N, O,
15		W	1 oder 2 und CO bedeuten;
	in Ic	R ¹	HN .
20	•	U n, n' und p X	eine Bindung, 0, O,
		Y V	N, eine Bindung und
25		_ 1	CO bedeuten;
20	in Id	R ¹	HN , eine Bindung,
30		m, n, n', p und X	q 0, O,
·		Y	N, eine Bindung und
35		W	SO ₂ bedeuten;

	in le	R ¹	N .
		U	eine Bindung,
5		n, n' und p	0,
		X	Ο,
		Y	N,
		V	eine Bindung und
		W	CO bedeuten;
10			
	in If	R ¹	einen einfach durch -C(=NH)-NH2 substituierten
			Phenylrest, 4-Piperidyl oder 4-Pyridyl,
		R^3	OH oder β-Ala,
		U	eine Bindung,
15		V	eine Bindung oder O,
		W	CO,
		X	Ο,
		Υ	N,
		m	0, 1, 2 oder 3,
20		n, n'	0 und
		p	1 bedeuten;
25	in Ig	R ¹	HN ,
20		U	eine Bindung,
		m und n'	0,
		X	Ο,
		Υ	N,
30		V	O oder CONH,
_ _		p	1,
		n	1 und
		W	CO bedeuten;

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,

-16-

Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

10

30

35

5

WO 97/44333

Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Aminound/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind ins-

-19-

besondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyloder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2lodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

5

10

15

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und 20 bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder 25 Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-30 Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Die COOH-Gruppen in Asparaginsäure und Glutaminsäure werden bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt (z. B. Asp(OBut)).

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit
starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit

WO 97/44333

5

10

15

20

25

-18-

PCT/EP97/02555

anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Die Tritylgruppe wird zum Schutz der Aminosäuren Histidin, Asparagin, Glutamin und Cystein eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt, je nach gewünschtem Endprodukt, mit TFA / 10% Thiophenol, wobei die Tritylgruppe von allen genannten Aminosäuren abgespalten wird, bei Einsatz von TFA / Anisol oder TFA / Thioanisol wird nur die Tritylgruppe von His, Asn und Gln abgespalten, wogegen sie an der Cys-Seitenkette verbleibt.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl)
können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie
Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken

-19-

zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammomiumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

5

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel neu. Sie können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

10

In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester oder ein Imidazolid, die üblicherweise in den verschiedenen Peptidkupplungsmethoden eingesetzt werden.

15

20

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Amidkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

25

30

35

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF);

-20-

Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefel-kohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

PCT/EP97/02555

5

WO 97/44333

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, unter Zusatz einer Base und bei Temperaturen wie oben angegeben.

10 In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise CI oder Br.

Derivate mit freier primärer oder sekundärer Aminogruppe werden zweckmäßig in geschützter Form umgesetzt. Als Schutzgruppen kommen die zuvor genannten in Frage.

15

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹ H₂N-C(=NH)-NH-bedeutet, kann man eine entsprechende Aminophenylverbindung mit einem amidinierenden Mittel behandeln. Als amidinierendes Mittel ist 1-Amidino-3,5-dimethylpyrazol (DPFN) bevorzugt, das insbesondere in Form seines Nitrats eingesetzt wird. Man arbeitet zweckmäßig unter Zusatz einer Base wie Triethylamin oder Ethyl-diisopropylamin in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 120 °C, vorzugsweise zwischen 60 und 120 °C.

25

30

35

20

Zur Veresterung kann man eine Säure der Formel I (R³ = OH) mit einem Überschuß eines Alkohols (R³ = Alkoxy oder Benzyl) behandeln, zweckmäßig in Gegenwart einer starken Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise zwischen 20 und 50 °C.

Umgekehrt kann ein Ester der Formel I (R³ = Alkoxy oder Benzyl) in die entsprechende Säure der Formel I (R³ = OH) umgewandelt werden, zweckmäßig durch Solvolyse nach einer der oben angegebenen Methoden, z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 40 °C, vorzugsweise zwischen 10 und 30 °C.

WO 97/44333

5

10

15

-21-

PCT/EP97/02555

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I (R¹ = -C(=NH)-NH₂) kann man an ein Nitril der Formel I (R¹ = CN) Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H₂S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH₃I, in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH₃ zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyI)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder
substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten
Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer
Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und
+30°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-20 additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. 25 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. 30 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfon-35 säure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B.

WO 97/44333

-22-

PCT/EP97/02555

Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natriumoder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden
Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nichtchemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

20

25

30

35

5

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungsund/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Hypertonie und Herzinsuffizienz verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20

25

10

15

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel, wobei auch eine Trennung der nachfolgend beschriebenen Isomeren erfolgt, und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1

30

Der in den nachfolgend aufgeführten Beispielen vorkommende 4-(Carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl-Rest bedeutet

der 4-(Sulfoethylaminocarbonyl)-phenyl-Rest bedeutet

10 Beispiel 1

15

20

25

30

35

Eine Lösung aus 14,7 g 3-Cyanbenzoesäure, 21,5 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 58 g Kaliumcarbonat in 600 ml Methanol und 25 ml Wasser wird unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf, löst den Rückstand in Wasser, säuert an und erhält nach Abtrennung des Niederschlags 16,8 g 3-[Amino-(hydroxyimino)methyl-]benzoesäure, F. 220°.

Eine Lösung aus 13,3 g 3-[Amino-(hydroxyimino)methyl-]benzoesäure ("C") und 12,23 g 4-Cyanbenzoylchlorid in 150 ml Eisessig wird unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf, kristallisiert aus DMF um, und erhält 3-[5-(4-Cyanphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzoesäure, F. > 300°. Eine Lösung aus 2,0 g 3-[5-(4-Cyanphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzoesäure, 1,25 g β-Alanin-tert.-butylester-hydrochlorid, 1,2 g HOBt, 1,45 g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid und 1,53 g N-Methylmorpholin in 25 ml DMF wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 2,86 g 5-p-Cyanphenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 188-190°.

2,8 dieser Verbindung wird in einer Mischung aus 40 ml Pyridin, 5 ml Triethylamin und 5 ml DMF unter Eiskühlung mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und man erhält nach üblicher Aufarbeitung 2,96 g 5-p-Thiocarbamoylphenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 173-178°. 2,9 g der zuletzt genannten Verbindung werden in 100 ml Aceton suspendiert und mit 16,9 ml Methyliodid bei Raumtemperatur gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3,71 g 5-p-Methylsulfinimidoylphenyl-3-

5

[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydroiodid, F. 183-185° (Zers.).

Eine Lösung aus 3,6 g 5-p-Methylsulfinimidoylphenyl-3-[3-(tert.-butoxy-carbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydroiodid und 5,6 g Ammoniumacetat in 300 ml Methanol wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,8 g 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 298-302° (Zers.).

1,0 g 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol wird in 12 ml HCl-gesättigtem Dioxan unter Zusatz von 2,4 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,86 g 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxyethylamino-carbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 291-292°.

15 Analog erhält man durch Esterhydrolyse

von 5-p-Amidino-phenyl-3-[4-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol

5-p-Amidino-phenyl-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-20 1,2,4-oxadiazol, F. 293°.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 3-Cyanphenol und
Hydroxylamin-hydrochlorid das 3-[Amino-(hydroxylimino)methyl-]phenol,
Hydrochlorid, F. 220°.

Durch anschließende Umsetzung mit 4-Cyanbenzoylchlorid erhält man 3-[5-(4-Cyanphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenol, F. 212-217°.

Dieses Produkt ergibt mit Bromessigsäure-tert.-butylester das 5-p-Cyan-phenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 118-123°.

Durch Reaktion analog Beispiel 1 erhält man daraus 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Durch Esterspaltung erhält man daraus 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxy-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 288-290°.

-26-

PCT/EP97/02555

Analog erhält man durch Esterhydrolyse

von 5-p-Amidino-phenyl-3-[4-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol

5-p-Amidino-phenyl-3-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 288° (Zers.).

Beispiel 3

WO 97/44333

5

20

25

30

35

Eine Lösung aus 3,25 g 4-(1-BOC-piperidin-4-yl)-buttersäure und 2,43 g 1,1'-Carbonyldiimidazol in 60 ml THF wird 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Daneben werden 2,16 g 4-[Amino-(hydroxyimino)-methyl]-benzoesäure ("A") in 60 ml Wasser unter Zugabe von 4,1 ml 2N Natronlauge gelöst. In diese Lösung wird die Lösung des Buttersäureimidazolid-Derivates getropft. Man rührt eine Stunde, arbeitet wie üblich auf und erhält 4-[4-(1-BOC-piperidin-4-yl)-butyrylamino-(hydroxyimino)methyl]-benzoesäure, F. 157-159°.

2,6 g davon werden in Pyridin bei 100 °C cyclisiert. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,3 g 5-(BOC-piperidin-4-ylpropyl)-3-(4-carboxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol, F. 192-194°.

Durch Umsetzung von 1,86 g der vorstehenden Verbindung mit 0,82 g β-Alanin-tert.-butylester ("B") erhält man analog Beispiel 1 5-(BOC-piperidin-4-ylpropyl)-3-[4-(tert.-butoxycarbonyl-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol als Öl, das anschließend in mit HCl gesättigtem Diethylether gerührt wird. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 0,45 g 5-(Piperidin-4-yl-propyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 196 ° (Zers.).

Analog erhält man durch schrittweise Umsetzung und Abspaltung der Schutzgruppen, wie oben beschrieben,

von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "A" und "B"

5-(Piperidin-4-yl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 249-251°;

von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "C" und "B"

5

15

20

25

5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

- von 2-(1-BOC-piperidin-4-yl)-essigsäure mit "A" und "B" 5-(Piperidin-4-ylmethyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 92° (Zers.);
- von 2-(1-BOC-piperidin-4-yl)-essigsäure mit "C" und "B"
 5-(Piperidin-4-ylmethyl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]10 1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 154 ° (Zers.);
 - von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "A"
 5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-(4-carboxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol, F. 256-258°;
 - von 3-(1-BOC-piperidin-4-yl)-propionsäure mit "A"
 5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-(4-carboxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol,
 Hydrochlorid, F. > 290° und anschließender Umsetzung mit "B"
 5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 264-265°;
 - von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "A" und "B"
 5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 244-245°;
 - von 3-(1-BOC-piperidin-4-yl)-propionsäure mit "C" 5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-(3-carboxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 281°;
- von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "C" und "B"
 5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 220-224° (Zers.);
- von 3-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-propionsäure mit "C" und "B"
 5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 120°;

von 4-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-buttersäure mit "C" und "B" 5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 85° (Zers.);

5

von 4-(4-Pyridyl)-buttersäure mit "C"

3-[Amino-(4-(4-pyridyl)-butyryloxyimino)methyl]-benzoesäure, F. 199° und daraus durch Cyclisierung in Pyridin bei 100°

5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-(3-carboxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 186-188°;

von Pyridin-4-carbonsäure mit "C" und "B"

5-(Pyridin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 225-226°;

15

30

35

10

von Pyridin-4-carbonsäure mit "A" und "B"

5-(Pyridin-4-yl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 283-287°;

von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "C" und "B"

5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 177-179°;

Nach Abspaltung der BOC-Gruppe aus 5-(BOC-piperidin-4-ylpropyl)-3-(4-carboxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol und üblicher Aufarbeitung erhält man 5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-(4-carboxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 291-293°.

Analog erhält man durch Umsetzung, Abspaltung der Schutzgruppen und üblicher Aufarbeitung

von 4-(1-BOC-piperidin-4-yl)-buttersäure mit p-[Amino-(hydroxyimino)-methyl]-phenylessigsäure

5-(Piperidin-4-yl-propyl)-3-(p-carboxymethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 256-258°;

- 29 -

- von (S)-2,6-Di-(BOC-amino)-hexansäure mit "C" und "B" (S)-5-(1,5-Diaminopent-1-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- von (S)-2-Butylsulfonylamino-6-BOC-amino-hexansäure mit "C" und "B" (S)-5-(1-Butylsulfonylamino-5-amino-1-pentyl)-3-[3-(carboxyethyl-aminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit (S)-O-[4-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-phenyl]-N-(butylsulfonyl)-serin
 - (S)-3-[4-(5-(4-Piperidyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl-)-phenoxy]-2-(butylsulfonylamino)-propionsäure;
- von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "A" und (S)-2-(Butylsulfonylamino)-β-alanin-tert.-butylester
 - (S)-3-[4-(5-(4-Piperidyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(butylsulfonylamino)-propionsäure.
- Analog erhält man durch Umsetzung von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit "C" und 3-Amino-3-phenyl-propionsäure-tert.-butylester mit anschließender Abspaltung der Schutzgruppen
 - 5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(carboxy-(2-phenyl)-ethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 168°;

25 <u>Beispiel 4</u>

35

- Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 3-Cyanphenol und Hydroxylamin-hydrochlorid das 3-[Amino-(hydroxylmino)methyl-]phenol, Hydrochlorid, F. 220°.
- Durch anschließende Umsetzung mit 4-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-buttersäure analog Beispiel 3 erhält man 3-[5-(1-BOC-Piperidin-4-ylpropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenol.
 - Dieses Produkt ergibt mit Bromessigsäure-tert.-butylester das 5-(1-BOC-Piperidin-4-ylpropyl)-3-[3-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

- 30-

PCT/EP97/02555

Durch Abspaltung der BOC- und Estergruppe erhält man 5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxymethoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, F. 241-245°.

Analog erhält man aus 5-(1-BOC-Piperidin-4-ylpropyl)-3-[4-(tert.-butoxycarbonyl-methoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol

5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Beispiel 5

WO 97/44333

10

15

5

Analog Beispiel 3 erhält man aus 1-BOC-piperidin-4-carbonsäure und 3-[3-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure ("D", F. 139°; erhältlich durch Umsetzung von 3-(3-Cyanbenzolsulfonamido)-propionsäure mit Hydroxylamin-hydrochlorid) die Verbindung 3-[3-(Amino-(1-BOC-4-piperidinyl-carbonyloxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure.

Durch Cyclisierung in Eisessig und Abspaltung der BOC-Gruppe erhält man daraus 5-(4-Piperidinyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

20

Analog erhält man durch Umsetzung

von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit 3-[4-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure ("E")

25

5-(4-Piperidinyl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Acetat, F. 253-260° (Zers.);

von 2-(1-BOC-piperidin-4-yl)-essigsäure mit "E"

5-(Piperidin-4-ylmethyl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

von 2-(1-BOC-piperidin-4-yl)-essigsäure mit "D"

5-(Piperidin-4-ylmethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

35

30

von 3-(1-BOC-piperidin-4-yl)-propionsäure mit "E"

PCT/EP97/02555

5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "E"

5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

von 3-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-propionsäure mit "D"

5-(Piperidin-4-ylethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-10 1,2,4-oxadiazol;

von 4-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-buttersäure mit "D"

5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

15

25

von Pyridin-4-carbonsäure mit "D"

5-(Pyridin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

von Pyridin-4-carbonsäure mit "E"

5-(Pyridin-4-yl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

von 4-(Pyridin-4-yl)-buttersäure mit "D"

5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Beispiel 6

- Analog Beispiel 5 erhält man aus 1-BOC-piperidin-4-carbonsäure und 3-[3-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-ethansulfonsäure die Verbindung 3-[3-(Amino-(1-BOC-4-piperidinyl-carbonyloxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-ethansulfonsäure.
- Durch Cyclisierung in Eisessig und Abspaltung der BOC-Gruppe erhält man daraus 5-(4-Piperidinyl)-3-[3-(sulfoethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

- 32 -

WO 97/44333 PCT/EP97/02555

Analog erhält man durch Umsetzung

5

10

25

- von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit 3-[4-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-ethansulfonsäure
 - 5-(4-Piperidinyl)-3-[4-(sulfoethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
 - von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit 3-[4-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzamido]-ethansulfonsäure
 - 5-(4-Piperidinyl)-3-[4-(sulfoethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit (2S)-2-Benzolsulfonylamino-3-[4-(amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzoylamino]-propionsäuresäuremethylester
 - (2S)-2-Benzolsulfonylamino-3-[4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoylamino]-propionsäuresäuremethylester, Hydrochlorid, F. 141°, und anschließender Esterspaltung
- (2S)-2-Benzolsulfonylamino-3-[4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoylamino]-propionsäuresäure, Hydrochlorid, F. 154°;
 - von 1-BOC-Piperidin-4-carbonsäure mit (2S)-2-[(4-Tolyl)-sulfonylamino]-3-[4-(amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzoylamino]-propionsäuresäure-methylester
 - (2S)-2-[(4-Toyl)-sulfonylamino]-3-[4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoylamino]-propionsäuresäuremethylester und anschließender Esterspaltung
- (2S)-2-[(4-Toyl)-sulfonylamino]-3-[4-(5-piperidin-4-yl-30 [1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoylamino]-propionsäuresäure, Hydrochlorid, FAB 514.

Beispiel 7

Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von 3-Nitropropionsäure mit 3-[3-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure

("D") die Verbindung 5-(2-Nitroethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Durch Hydrierung an Palladium auf Aktivkohle erhält man daraus 5-(2-Aminoethyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Durch anschließende Umsetzung mit 3,5-Dimethylpyrazol-1-formamidinium-nitrat (DPFN) erhält man 5-(2-Guanidinoethyl)-3-[3-(carboxy-ethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Beispiel 8

10

15

25

Analog Beispiel 1 erhält man aus 4-Cyanbenzoylchlorid und 3-[3-(Amino-(hydroxyimino)-methyl)-benzolsulfonamido]-propionsäure ("D") die Verbindung

5-(4-Cyanphenyl)-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

Durch anschließende Umsetzung mit H₂S, nachfolgender Methylierung und Umsetzung mit Ammoniumacetat erhält man 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol.

20 Beispiel 9

Zu einer Lösung von (S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-amino-propionsäure ("F") in DMF gibt man äquimolare Mengen Methylsulfonylchlorid und Cäsiumcarbonat. Man rührt eine Stunde, arbeitet wie üblich auf und erhält (S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(methylsulfonylamino)-propionsäure.

Analog erhält man aus "F" und p-Toluolsulfonsäurechlorid
(S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]2-(p-tolylsulfonylamino)-propionsäure.

Durch Abspaltung der BOC-Gruppe erhält man aus

(S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(methylsulfonylamino)-propionsäure

- 34-

(S)-3-[[4-(5-(Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-
(methylsulfony	/lamino)-propionsäure und aus

- (S)-3-[4-(5-(1-BOC-Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(p-tolylsulfonylamino)-propionsäure
 - (S)-3-[4-(5-(Piperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzamido]-2-(p-tolylsulfonylamino)-propionsäure.

Beispiel 10

10

5

Durch Veresterung mit Methanol erhält man aus 5-(Piperidin-4-yl-propyl)-3-(p-carboxymethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol

5-(Piperidin-4-yl-propyl)-3-(p-methoxycarbonylmethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol, Acetat, F. 183° und

15

aus 5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol

5-(Piperidin-4-yl)-3-[3-(methoxycarbonylethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol, Hydrochlorid, F. 190-191°

20

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

25

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 I zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

30

35

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

PCT/EP97/02555

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkonium-chlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

10

5

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

15

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

20

25

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 I zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingun-

WO 97/44333 PCT/EP97/02555

- 36-

gen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

- 3)-Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5 10 worin R¹ NH₂, -C(=NH)-NH₂, H₂N-C(=NH)-NH-, einen einfach durch -C(=NH)-NH₂ substituierten Phenylrest, einen 15 unsubstituierten oder einfach durch NH2 substituierten Pyrimidinyl-, Tetrahydropyrimidinyl-, Pyridyl- oder Tetrahydropyridylrest, einen unsubstituierten oder einfach durch Pyridyl substituierten Piperazinyl- oder Piperidinylrest, 20 wobei NH, NH₂, -C(=NH)-NH₂ und H₂N-C(=NH)-NHauch einfach durch A-CO, Ar-alk-CO, A-O-CO, Ar-alk-O-CO oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein können, 25 R^2 , R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A-CO, A-O-CO, A-sulfonyl, einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, CONH₂, NH₂ oder NO₂ substituierten Benzoyl-, Heteroaroyl- oder Phenylsulfonylrest, 30 R^3 OH, A-O, NH-COOR⁴, einen Aminosäurerest ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Ala, β-Ala, 3-Amino-3-alkylpropionsäure, 3-Amino-3-alkinylpropionsäure, 3-Amino-3-phenylpropionsäure, 35 Aminomalonsäure, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, Gly,

		His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Sar, Ser, Thr, Trp, Taurin, Tyr, Val,
		wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert
		sein können, und die Aminosäurereste über die Amino-
5		gruppe mit dem Rest W verknüpft sind,
	R ⁴	A oder Ar-alk,
10	U	eine Bindung oder O,
	V	eine Bindung, O, CONH oder S(O)k,
	W	CO oder
15		falls V eine Bindung und n, p und q Null bedeuten, auch SO ₂ ,
	X, Y	jeweils unabhängig voneinander N oder O, wobei X ≠ Y,
20	. Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, A-O, A-O-CO, CONH ₂ , NH ₂ oder NO ₂ substituiertes Phenyl,
25	Hal	F, CI, Br oder I,
	Α	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
	alk	alkylen mit 1-6 C-Atomen,
30	m	0, 1, 2, 3 oder 4,
	n, n', q	jeweils unabhängig voneinander 0 oder 1,
3 5	k, p	jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2
	bedeuten,	

PCT/EP97/02555

wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen eingeschlossen sind,

5

15

sowie ihre Salze.

- 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1
- a) 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
 - b) 5-p-Amidino-phenyl-3-[3-(carboxymethoxy)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
 - c) 5-(4-Piperidinyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- d) 5-(Piperidin-4-ylpropyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-20 phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
 - e) 5-(Pyridin-4-ylpropyl)-3-(3-carboxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol;
- f) 5-(4-Pyridinyl)-3-[4-(carboxyethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-25 oxadiazol;
 - g) 5-(4-Piperidinyl)-3-[4-(carboxyethylaminosulfonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;
- h) 5-(4-Piperidinyl)-3-[4-(sulfoethylaminocarbonyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol;

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

35 3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet,

(a) daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder,

5

20

30

35

(b) daß man eine Verbindung der Formel II

 $R^{1}-U-(CH_{2})_{m}-(CH)_{n'}$ $NHR^{2'}$

worin R¹, U, R², m und n' die in Anspruch 1 angegebenen
Bedeutungen haben und L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige
veresterte OH-Gruppe bzw. leicht nucleophil substituierbare
Abgangsgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III

worin V, W, R², R³, Ar, n, p und q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, oder

(c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin n' Null bedeutet, eine Verbindung der Formel I

WO 97/44333

$$V-(CH)_q-(CH)_p-(CH)_n-W-R^2$$

$$R^1-U-(CH_2)_m-(CH)_{n'}$$

$$NH_2$$

$$V$$

5

n' 0, und

worin

R¹, R³, U, V, W, X, Y, Ar, m, n, p und q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel V

 R^2 -L V

worin L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bzw. leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet,

20 umsetzt, oder

(d) daß man eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidinierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,

oder,

(e) daß man einen Rest R³ in einen anderen Rest R³ umwandelt, indem man einen Ester der Formel I verseift, oder eine Carbonsäure der Formel I verestert,

30 oder,

- (f) daß man eine Methylsulfinimidoylgruppe in eine Amidin-Gruppe überführt,
- und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

WO 97/44333 PCT/EP97/02555

-42-

- 4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
 - 6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als GPIIb/IIIa-Antagonisten zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen und Arteriosklerose.
- Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als α_V-Integrininhibitoren zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.
- 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
- Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Apoplexie, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

5

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 97/02555

A CLASSIFI IPC 6	CO7D271/06 CO7D413/04 A61K31/41	A61K31/435		
According to	International Patent Classification (IPC) or to both national classification	n and (PC		
B. FIELDS S				
	cumentation searched (classification system followed by classification (CO7D A61K	symbols)		
Documentati	on searched other than minimum documentation to the extent that such	n documents are included in the fields sear	ched	
Electronic da	ta base consulted during the international search (name of data base	and, where practical, search terms used)	·	
C. DOCUME	NTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the releva	ant passages	Relevant to claim No.	
X	GB 935 523 A (AZIENDE CHIMICHE RI ANGELINI FRANCESCO) 28 August 1963 see claim 1		1	
X	US 4 135 910 A (R. K. HOWE) 23 Ja 1979 see example 5	nuary	1	
A	WO 94 22846 A (PFIZER INC.) 13 Oc 1994 see page 31, line 7 - page 31, li claims 1-33		1-9	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 102, no. 8, 28 March 1977 & JP 51 143669 A (TAKEDA CHEM. I LTD.), 10 December 1976, see abstract	ND.	1-9	
X Furt	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed in	n annex.	
"A" docum	ent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance	T later document published after the inte or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or th invention	the application but sory underlying the	
filing "L" docum which citatic	date ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the considered novel or cannot involve an inventive step when the do "Y" document of particular relevance; the connot be considered to involve an in-	t be considered to current is taken alone claimed invention vention alone continues are purely when the	
other "P" docum	nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means ment published prior to the international filing date but	document is combined with one or ments, such combination being obvious in the art. *&* document member of the same patent	us to a person skilled	
	than the priority date claimed actual completion of the international search	Date of mailing of the international sea		
	9 October 1997	2 7. 10. 9.		
Name and	mailing address of the ISA	Authorized officer		
	European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	Herz, C		
	Fax: (+31-70) 340-3016			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 97/02555

ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
DATENT ADCIDACIC OF JADAN	1-9
vol. 104, no. 5, 4 May 1977 & JP 52 000272 A (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 5 January 1977, see abstract	1-3
S. YURIGI ET AL.: "Syntheses of N-heterocyclic compounds. IV. Hypocholesterolemic 1,2,4-oxadiazole derivatives" CHEM. PHARM. BULL., vol. 21, no. 9, 1973, pages 1885-1893, XP002040656	1-9
S. BORG ET AL.: "1,2,4-0xadiazole derivatives of phenylalanine: potential inhibitors of substance P endopeptidase" EUR. J. MED. CHEM., vol. 28, no. 10, 1993, pages 801-819, XP002040657 the whole document	1-9
	& JP 52 000272 A (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 5 January 1977, see abstract S. YURIGI ET AL.: "Syntheses of N-heterocyclic compounds. IV. Hypocholesterolemic 1,2,4-oxadiazole derivatives" CHEM. PHARM. BULL., vol. 21, no. 9, 1973, pages 1885-1893, XP002040656 S. BORG ET AL.: "1,2,4-Oxadiazole derivatives of phenylalanine: potential inhibitors of substance P endopeptidase" EUR. J. MED. CHEM., vol. 28, no. 10, 1993, pages 801-819, XP002040657

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/EP 97/02555

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 935523 A	- 	US 3251840 A	17-05-66
US 4135910 A	23-01-79	NONE	
WO 9422846 A	13-10-94	FI 941452 A	01-10-94

Form PCT/ISA/210 (petent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. .anales Aktenzeichen
PCT/EP 97/02555

a. klassif IPK 6	CO7D271/06 CO7D413/04 A61K31/4	1 A61K31/435	
Nach der Inte	ernationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klass	ពីkation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE		
Recharchian IPK 6	ter Mindestprüfstoff (Klæsifikationssystem und Klæsifikationssymboli CO7D A61K	•)	
Recherchier	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sow	reit diese unter die recherchierten Gebiete f	allen
Während de	ir internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Na	ime der Datenbank und sytt, verwendets S	uchbegriffe)
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 935 523 A (AZIENDE CHIMICHE RI ANGELINI FRANCESCO) 28.August 196 siehe Anspruch 1		1
Х	US 4 135 910 A (R. K. HOWE) 23.Januar 1979 siehe Beispiel 5		1
A	WO 94 22846 A (PFIZER INC.) 13.0ktober 1994 siehe Seite 31, Zeile 7 - Seite 31, Zeile 22; Ansprüche 1-33		1-9
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 102, no. 8, 28.März 1977 & JP 51 143669 A (TAKEDA CHEM. 1 LTD.), 10.Dezember 1976, siehe Zusammenfassung	IND.	1-9
	itere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu nehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
*Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer			t worden ist und mit der r zum Verständnis des der oder der ihr zugrundeliegenden utung; die beanspruchte Erfindung ohung nicht als neu oder auf
soli o susgr "O" Veroffe eine ("P" Veroffe	offilhri) ontilohung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht ontilohung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach	"Y" Veröffentlichung von besonderer Beder kann nicht als auf erfinderischer Tätigk werden, wenn die Veröffentlichung mit Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselber	eit beruhand betrachtet einer oder mehreren anderen Verbindung gebracht wird und naheliegend ist
	beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Re	
	9.0ktober 1997	2 7. 10. 97	
Name und	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Herz, C	

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Justes Aktenzeichen
PCT/EP 97/02555

Currenterion of the Communication of the Communicat			PCT/EP 97	/02555	
PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 104, no. 5, 4.Mai 1977 & JP 52 000272 A (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 5.Januar 1977, siehe Zusammenfassung A S. YURIGI ET AL.: "Syntheses of N-heterocyclic compounds. IV. Hypocholesterolemic 1,2,4-oxadiazole derivatives" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 21, Nr. 9, 1973, Seiten 1885-1893, XP002040656 A S. BORG ET AL.: "1,2,4-Oxadiazole derivatives of phenylalanine: potential inhibitors of substance P endopeptidase" EUR. J. MED. CHEM., Bd. 28, Nr. 10, 1993, Seiten 801-819, XP002040657					
vol. 104, no. 5, 4.Mai 1977 & JP 52 000272 A (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 5.Januar 1977, siehe Zusammenfassung S. YURIGI ET AL.: "Syntheses of N-heterocyclic compounds. IV. Hypocholesterolemic 1,2,4-oxadiazole derivatives" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 21, Nr. 9, 1973, Seiten 1885-1893, XP002040656 A S. BORG ET AL.: "1,2,4-0xadiazole derivatives of phenylalanine: potential inhibitors of substance P endopeptidase" EUR. J. MED. CHEM., Bd. 28, Nr. 10, 1993, Seiten 801-819, XP002040657	(ategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommen	den Teile	Betr, Anspruch Nr.	
N-heterocyclic compounds. IV. Hypocholesterolemic 1,2,4-oxadiazole derivatives" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 21, Nr. 9, 1973, Seiten 1885-1893, XP002040656 A S. BORG ET AL.: "1,2,4-0xadiazole derivatives of phenylalanine: potential inhibitors of substance P endopeptidase" EUR. J. MED. CHEM., Bd. 28, Nr. 10, 1993, Seiten 801-819, XP002040657	4	vol. 104, no. 5, 4.Mai 1977 & JP 52 000272 A (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 5.Januar 1977,		1-9	
derivatives of phenylalanine: potential inhibitors of substance P endopeptidase* EUR. J. MED. CHEM., Bd. 28, Nr. 10, 1993, Seiten 801-819, XP002040657		N-heterocyclic compounds. IV. Hypocholesterolemic 1,2,4-oxadiazole derivatives" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 21, Nr. 9, 1973,		1-9	
		derivatives of phenylalanine: potential inhibitors of substance P endopeptidase* EUR. J. MED. CHEM., Bd. 28, Nr. 10, 1993, Seiten 801-819, XP002040657		1-9	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angeben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

PCT/EP 97/02555

	Recherchenbericht artes Patentdokument	Datum der t Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB	935523 A		US 3251840 A	17-05-66
US	4135910 A	23-01-79	KEINE	
WO	9422846 A	13-10-94	FI 941452 A	01-10-94